

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-055351

(43)Date of publication of application : 26.02.2003

(51)Int.Cl.

C07D241/42  
// C07B 61/00

(21)Application number : 2002-209132

(71)Applicant : AIR PRODUCTS & CHEMICALS INC

(22)Date of filing : 18.07.2002

(72)Inventor : BURDENIUC JUAN JESUS

(30)Priority

Priority number : 2001 909002    Priority date : 19.07.2001    Priority country : US

(54) METHOD FOR MANUFACTURING 5- AND 6-BENZYL FUNCTIONAL QUINOXALINE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for manufacturing a new 5- and 6-benzyl functional quinoxaline.

SOLUTION: The first embodiment of the manufacturing method comprises allowing a 5- and 6-halomethyl quinoxaline aqueous suspension to come into contact with a water-soluble nucleophilic reagent; and the second embodiment comprises allowing 5- and 6-halomethyl quinoxaline to come into contact with an organic solvent-soluble nucleophilic reagent in an inert polar organic solvent; and the third embodiment comprises allowing 5- and 6-halomethyl quinoxaline in an organic solvent to come into contact with an aqueous solution of a water-soluble nucleophilic reagent in the presence of a phase transfer catalyst.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 18.07.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-55351

(P2003-55351A)

(43) 公開日 平成15年2月26日 (2003.2.26)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テラート (参考)

C 0 7 D 241/42

C 0 7 D 241/42

4 H 0 3 9

// C 0 7 B 61/00

3 0 0

C 0 7 B 61/00

3 0 0

審査請求 有 請求項の数32 O L (全11頁)

(21) 出願番号 特願2002-209132 (P2002-209132)

(71) 出願人 591035368

(22) 出願日 平成14年7月18日 (2002.7.18)

エア プロダクツ・アンド・ケミカルズ

インコーポレイテッド

AIR PRODUCTS AND CH

EMICALS INCORPORATE

D

アメリカ合衆国 ペンシルヴェニア アレ

ントウン ハミルトン ブールヴァード

7201

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(31) 優先権主張番号 0.9/909002

(32) 優先日 平成13年7月19日 (2001.7.19)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(54) 【発明の名称】 5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 新規な5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンの製造方法の提供。

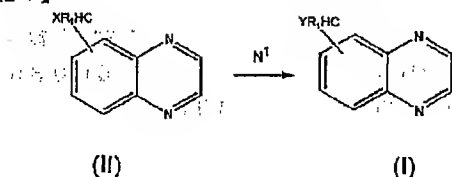
【解決手段】 この製造方法の第一の実施態様では、5-及び6-ハロメチルキノキサリンの水溶性懸濁液を水溶性求核試薬と接触させることからなり、第二の実施態様では、不活性極性有機溶媒中で5-及び6-ハロメチルキノキサリンを有機溶媒可溶性の求核試薬と接触させることからなり、そして第三の実施態様では、有機溶媒中の5-及び6-ハロメチルキノキサリンを相間移動触媒の存在下で水溶性求核試薬の水溶液と接触させることからなる。

最終頁に続く

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(II)を有する化合物の水性懸濁液を、部分Yを含む水溶性の求核試薬N<sup>1</sup>と接触させることとなる式(I)を有する化合物の製造方法。

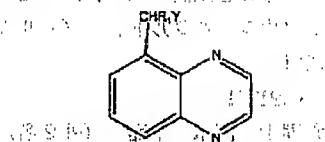
## 【化1】



(式中、Xはクロロ又はブロモであり；R<sub>1</sub>は、水素並びに1～9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ；Yは、 $-OR_2$ 、 $-NHR_2$ 、 $-NR_2R_3$ 、 $-SR_2$ 及び $-CN$ からなる群から選ばれ；そしてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1～4個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基からなる群から選ばれる)。

【請求項2】 式(I)を有する化合物が、

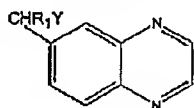
【化2】



である請求項1記載の方法。

【請求項3】 式(I)を有する化合物が、

【化3】



である請求項1記載の方法。

【請求項4】 Xがクロロである請求項1記載の方法。

【請求項5】 Xがブロモである請求項1記載の方法。

【請求項6】 R<sub>1</sub>が、水素並びに1～6個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれる請求項1記載の方法。

【請求項7】 水溶性求核試薬N<sup>1</sup>が、アルカリ水酸化物及びアルカリ土類水酸化物からなる群から選ばれる請求項1記載の方法。

【請求項8】 水溶性求核試薬N<sup>1</sup>が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選ばれる請求項7記載の方法。

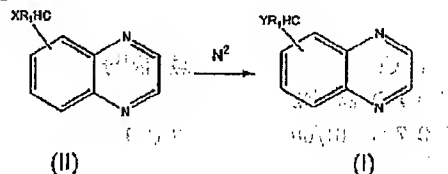
【請求項9】 Yがヒドロキシである請求項1記載の方法。

【請求項10】 R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素及び1～2個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選ばれる請求項1記載の方法。

【請求項11】 式(II)を有する化合物を、不活性極性

有機溶媒中で、部分Yを含む有機溶媒可溶性の求核試薬N<sup>2</sup>と接触させることとなる式(I)を有する化合物の製造方法。

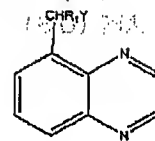
## 【化4】



(式中、Xはクロロ又はブロモであり；R<sub>1</sub>は、水素並びに1～9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ；Yは、 $-OR_2$ 、 $-NHR_2$ 、 $-NR_2R_3$ 及び $-SR_2$ からなる群から選ばれ、そしてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに5～9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基から選ばれる)。

【請求項12】 式(I)を有する化合物が、

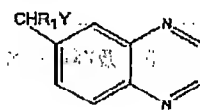
【化5】



である請求項11記載の方法。

【請求項13】 式(I)を有する化合物が、

【化6】



である請求項11記載の方法。

【請求項14】 Xがクロロである請求項11記載の方法。

【請求項15】 Xがブロモである請求項11記載の方法。

【請求項16】 R<sub>1</sub>が、水素並びに1～6個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれる請求項11記載の方法。

【請求項17】 有機溶媒可溶性の求核試薬N<sup>2</sup>が、ベンジルドリメチルアンモニウムヒドロキシド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、アルキルアルコール、アリールアルコール、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルスルフィド、アリールスルフィド及びそれらの塩からなる群から選ばれる請求項11記載の方法。

【請求項18】 不活性極性有機溶媒が、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、メチル-tert-ブチルエーテル及びジエチルエーテルからなる群から選ばれる請求項11記載の方

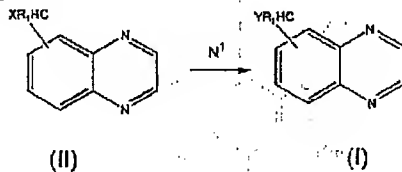
法。

【請求項19】 Yがヒドロキシである請求項1記載の方法。

【請求項20】 R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに5～8個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれる請求項1記載の方法。

【請求項21】 有機溶媒中の式(II)を有する化合物を、相間移動触媒の存在下で部分Yを含む水溶性求核試薬N<sup>1</sup>の水溶液と接触させることからなる式(I)を有する化合物の製造方法。

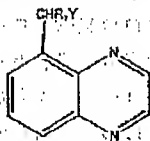
【化7】



(式中、Xはクロロ又はブロモであり；R<sub>1</sub>は、水素並びに1～9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれ；Yは、-OR<sub>2</sub>、-NHR<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-SR<sub>2</sub>及び-CNからなる群から選ばれ；そしてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1～4個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基からなる群から選ばれる)。

【請求項22】 式(I)を有する化合物が、

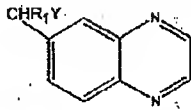
【化8】



である請求項21記載の方法。

【請求項23】 式(I)を有する化合物が、

【化9】



である請求項21記載の方法。

【請求項24】 Xがクロロである請求項21記載の方法。

【請求項25】 Xがブロモである請求項21記載の方法。

【請求項26】 R<sub>1</sub>が、水素並びに1～6個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリアル基からなる群から選ばれる請求項21記載の方法。

【請求項27】 水溶性求核試薬N<sup>1</sup>が、アルカリ水酸化物及びアルカリ土類水酸化物からなる群から選ばれる請求項21記載の方法。

【請求項28】 水溶性求核試薬N<sup>1</sup>が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選ばれる請求項27記載の方法。

【請求項29】 有機溶媒が、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、α, α, α-トリクロロトルエン、フルオロベンゼン、ジフルオロベンゼン、トリフルオロベンゼン及びα, α, α-トリフルオロトルエンからなる群から選ばれる請求項21記載の方法。

【請求項30】 相間移動触媒が、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウム水酸化物、テトラアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルスルホニウム塩及びセチルトリメチルアンモニウム塩からなる群から選ばれる請求項21記載の方法。

【請求項31】 Yがヒドロキシである請求項21記載の方法。

【請求項32】 R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素及び1～2個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選ばれる請求項21記載の方法。

【発明の詳細な説明】

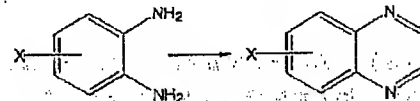
【0001】

【発明の背景】本発明は、5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンの製造方法に関する。

【0002】発明の背景を説明するため、そしてその実施に関してさらなる詳細を提供するため本明細書に引用した開示は、参照により本明細書に組み込まれており、便宜上、明細書の下記において数字で引用し、それぞれ付記した参考文献にまとめた。

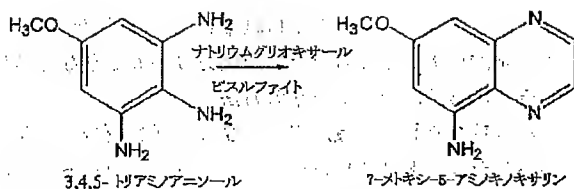
【0003】置換されたキノキサリンは、医薬化合物、例えばAMPHAKINE (CX516) (R) [1-(キノキサリン-6-イルカルボニル)ピペリジン]を製造するための重要な化学的中间体である。置換されたキノキサリンは、通常、以下の(1)で説明したように、置換されたオルトージアミノベンゼンをナトリウムグリオキサールビスルファイトと縮合することによって製造される。

【化10】



【0004】例えば、7-メトキシ-5-アミノキノキサリンは、3,4,5-トリアミノアニソールをナトリウムグリオキサールビスルファイトと縮合することによって製造されてきた(2)。

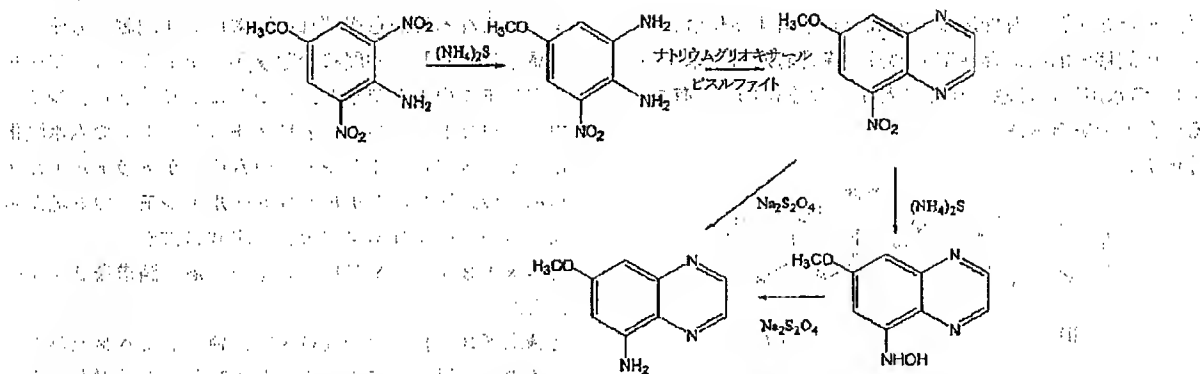
【化11】



リン及び7-メトキシ-5-ヒドロキシアミノ-キノキサリンは、3,5-ジニトロ-4-アミノアニソールから製造されており、これはm-ニトロベンゼンスルホンル-p-アミノアニソールのニトロ化によって製造される(3)。

【化12】

【0005】同様に7-メトキシ-5-アミノキノキサ

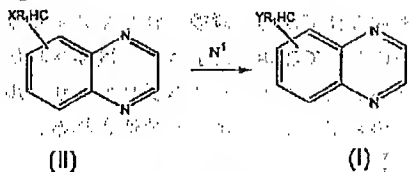


【0006】しかし、3,4-ジアミノヒドロキシメチルベンゼンとナトリウムグリオキサールビスルファイトとの縮合によって6-ヒドロキシメチルキノキサリンを製造する方法は報告されておらず、それは、おそらくこのような方法が一般的でなく、複数の工程を必要とするからである。ベンジル基の二段階選択反応による5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンを製造する試みは、成功しなかったため、5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンを製造するための二段階法が開発された。

【0007】

【発明の概要】第一の実施態様では、本発明は、式(I)を有する化合物の製造方法に関する。

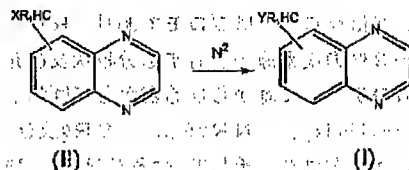
【化13】



【0008】この第一の実施態様では、方法は、式(II)を有する化合物の水溶性懸濁液を、部分Yを含む水溶性求核試薬N<sup>1</sup>と接触させることからなる(式中、Xは、クロロ又はブロモであり、R<sub>1</sub>は、水素並びに1~9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ、Yは、-OR<sub>2</sub>、-NHR<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-SR<sub>2</sub>及び-CNからなる群から選ばれ、そしてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1~4個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれる)。

【0009】第二の実施態様では、本発明は、式(I)を有する化合物の製造方法に関する。

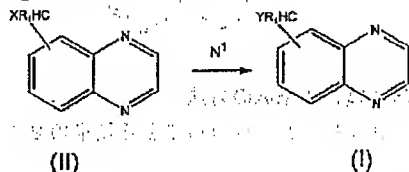
【化14】



【0010】この第二の実施態様では、方法は、式(II)を有する化合物を、不活性極性有機溶媒中で部分Yを含む有機溶媒可溶性の求核試薬N<sup>2</sup>と接触させることからなる(式中、Xはクロロ又はブロモであり、R<sub>1</sub>は、水素並びに1~9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ、Yは、-OR<sub>2</sub>、-NHR<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>及び-SR<sub>2</sub>からなる群から選ばれ、そしてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに5~9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれる)。

【0011】第三の実施態様では、本発明は式(I)を有する化合物の製造方法に関する。

【化15】



【0012】この第三の実施態様では、方法は、有機溶媒中の式(II)を有する化合物を、相間移動触媒の存在下で部分Yを含む水溶性求核試薬N<sup>1</sup>の水溶液と接触させることからなる(式中、Xは、クロロ又はブロモであり、R<sub>1</sub>は、水素並びに1~9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ、Yは、-OR<sub>2</sub>、-NHR<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、

—SR<sub>2</sub>及び—CNからなる群から選ばれ、そしてR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1～4個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基からなる群から選ばれる。

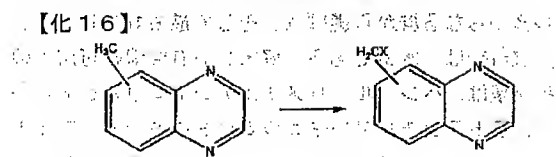
#### 【0013】

【発明の詳細】本発明は、5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンの製造方法に関する。第一の実施態様では、方法は、5-及び6-ハロメチルキノキサリンの水懸濁液を水溶性の求核試薬と接触させることからなる。第二の実施態様では、方法は、5-及び6-ハロメチルキノキサリンを、不活性極性有機溶媒中で有機溶媒可溶性の求核試薬と接触させることからなる。第三の実施態様では、方法は、有機溶媒中の5-及び6-ハロメチルキノキサリンを、相間移動触媒の存在下で、水溶性求核試薬の水性溶液と接触させることからなる。

【0014】5-及び6-ハロメチルキノキサリンは、5-及び6-メチルキノキサリンから製造することができ、それはオルト-ジアミノトルエン、例えば2,3-及び3,4-ジアミノトルエンから、ナトリウムグリオキサールビスルファイトとの縮合によって順に製造することができる。オルト-ジアミノトルエンの製造は、一般的でなく、その理由は、トルエンをニトロ化すると、主に2,4-ジニトロトルエン、2,4-ジアミノトルエンの前駆体（TDA、トルエンジアミン）が得られ、オルト異性体は、4%以下しか得られないからである。しかし、2,4-ジアミノトルエンは大量にある化学薬品であり、これから蒸留によってオルト-ジアミン異性体が除去されるのでオルト-ジアミン副生物のための使用が望ましい。本発明は、芳香環に影響を及ぼさなくメチル基の選択的官能化を用いてオルト-トルエンジアミン（OTD）の有用性を利用することによって6-ヒドロキシメチルキノキサリンのような化合物への単純な経路を提供する。

【0015】ベンジル基の二段階選択反応による5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンを製造する試みは、成功していなかったため、5-及び6-ベンジル官能化キノキサリンを製造する二段階法を開発した。

【0016】第三段階では、5-又は6-ベンジルーキノキサリンをハロゲン化して対応する5-又は6-ハロメチルキノキサリン中間体が得られる。



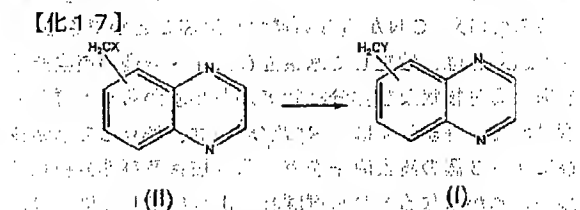
【0017】Xは、ハロゲンである。本明細書に用いられる「ハロゲン」の用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素のことである。好ましいハロゲンは、塩素及び臭素である。

【0018】合成の第一段階では、ベンジリックメチル

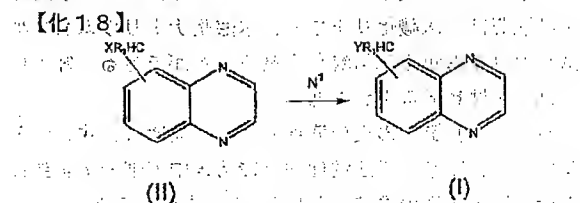
複素環式化合物及びハロゲン化剤、例えばN-クロロスクシンイミド（NCS）又はN-ブロモスクシンイミド（NBS）を、適切な溶媒中、ラジカル開始剤、例えば過酸化ベンゾイル又はアゾビスイソブチロニトリルの存在下で反応させてそれぞれ5-又は6-ハロメチルキノキサリン（I）を形成する。適切な溶媒は、フルオロベンゼン、ジフルオロベンゼン、トリフルオロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、 $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトルエン及び $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリクロロトルエンからなる群から選ぶことができる。その方法では、通常、 $[6QX]/[\text{過酸化ベンゾイル}] \leq 40$ の時に、温度を60～115℃の範囲に1～12時間維持すると好収率のハロメチルキノキサリンが得られる。ベンジルのブロム化の収率（転化率 $\geq 9.5\%$ 、選択性 $\geq 9.7\%$ ）は、一般にベンジルの塩素化（転化率6.0%、選択性 $\sim 7.5 \rightarrow 8.0\%$ ）よりも良好である。5-又は6-ハロメチルキノキサリンは、5-ハロメチルキノキサリンであってもよいし又は6-ハロメチルキノキサリンであってもよい。ハロメチルは、クロメチルであってもよいし又はブロメチルであってもよい。

【0019】この第三段階は、「ハロメチル複素環式化合物の製造方法」の表題で本特許出願と同時に出願人によって出願され、本明細書の譲受人に譲渡された同時係属出願特許にさらに詳細に記載されており、それは参照により本明細書に組み込まれている。

【0020】第二段階では、5-又は6-ハロメチルキノキサリン中間体（II）を求核試薬と接触させると、対応する5-又は6-ベンジル官能化キノキサリン（I）が得られる。

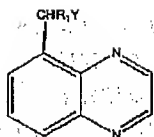


【0021】第一の実施態様では、本発明は、式（II）を有する化合物の水懸濁液を部分Yを含む水溶性求核試薬N<sup>1</sup>と接触させることからなる式（I）を有する化合物の製造方法に関する。



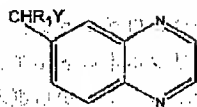
【0022】この第一の実施態様では、式（I）を有する化合物は、

【化19】



であってもよいし、又は

【化2.0】



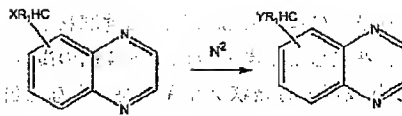
であってもよい。【0.0.2.3】R<sub>1</sub>は、水素並びに1～9個の炭素原子を

有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ぶことができる。好ましくは、R<sub>1</sub>は水素並びに1～6個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ、そして最も好ましくは、R<sub>1</sub>は水素である。

【0.0.2.4】本発明に使用しうる部分Yを含む水溶性求核試薬N<sup>2</sup>は、水性懸濁液中で複素環式化合物のベンジル位に付いたハロゲン基を選択的に置換することができるいずれかの水溶性求核試薬であることができる。本明細書で用いる「水溶性求核試薬」の用語は、水中に溶解して0.0/1又はそれより大きいモル濃度を有する溶液を得ることができる求核試薬のことである。非限定的な例としての水溶性求核試薬は、Y部分を含むものであり、その際、Yは、-OR<sub>2</sub>、-NHR<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-SR<sub>2</sub>及び-CNからなる群から選ぶことができる。R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1～4個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基からなる群から選ばれる。好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1～3個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基からなる群から選ばれ、より好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに1～2個の炭素原子を有するアルキル基からなる群から選ばれ、そして最も好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は水素である。好ましい水溶性求核試薬は、アルカリ水酸化物及びアルカリ土類水酸化物からなる群から選ぶことができる。より好ましい水溶性求核試薬は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムからなる群から選ぶことができる。好ましくは、Yはヒドロキシである。

【0.0.2.5】第二の実施態様では、本発明は、式(II)を有する化合物を、不活性極性有機溶媒中で部分Yを含む有機溶媒可溶性の求核試薬N<sup>2</sup>と接触させることからなる式(I)を有する化合物の製造方法に関する。

【化2.1】

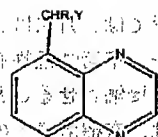


(II)

(I)

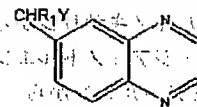
【0.0.2.6】この第二の実施態様では、式(I)を有する化合物は、

【化2.2】



であってもよいし、又は

【化2.3】



であってもよい。X及びR<sub>1</sub>の定義は、上記定義された通りである。

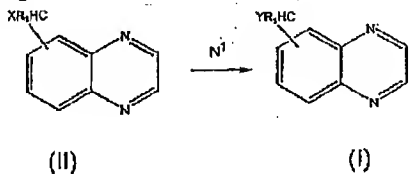
【0.0.2.7】本発明に使用しうる有機溶媒可溶性の求核試薬は、不活性極性有機溶媒中で複素環式化合物のベンジル位に付いたハロゲン基を選択的に置換することができるいずれかの有機溶媒可溶性の求核試薬であることができる。本明細書に用いられる「有機溶媒可溶性の求核試薬」の用語は、有機溶媒中に溶解して0.0/1又はそれより大きいモル濃度を有する溶液を得ることができる求核試薬のことである。非限定的な例としての有機溶媒可溶性の求核試薬は、Y部分を含むものであり、その際Yは、-OR<sub>2</sub>、-NHR<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>及び-SR<sub>2</sub>からなる群から選ぶことができる。R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに5～9個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれる。好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに5～8個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ、より好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して水素並びに5～7個の炭素原子を有する分枝状及び非分枝状アルキル基及びアリール基からなる群から選ばれ、そして最も好ましくは、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、水素である。好ましい有機溶媒可溶性の求核試薬は、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、アルキルアルコール、アリールアルコール、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルスルフィド、アリールスルフィド及びそれらの塩からなる群から選ぶことができる。より好ましい有機溶媒可溶性の求核試薬は、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド及びテトラブチルアンモニウムヒドロキシドである。好ましくは、Yはヒド

ロキシである。

【0028】本発明に使用しうる不活性極性有機溶媒は、有機溶媒可溶性の求核試薬及び5-又は6-ハロメチルキノキサリンを溶解することができ、これにより複素環式化合物のベンジル位に付いたハロゲン基の選択的な置換が可能となるいずれかの不活性極性有機溶媒であることができる。本明細書で用いられる「不活性極性有機溶媒」の用語は、有機溶媒可溶性の求核試薬又は5-又は6-ハロメチルキノキサリンと反応することなく有機溶媒可溶性の求核試薬と5-又は6-ハロメチルキノキサリンとの反応を促進する有機溶媒のことである。非限定的な例としての不活性極性有機溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、2-メトキシエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルスルホキシド（DMSO）、メチルtert-ブチルエーテル（MTBE）及びジエチルエーテルからなる群から選ぶことができる。好ましい不活性極性有機溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、2-メトキシエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル及びジメチルスルホキシドからなる群から選ぶことができる。より好ましい不活性極性有機溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン及び2-メトキシエチルエーテルからなる群から選ぶことができる。最も好ましい不活性極性有機溶媒は、テトラヒドロフラン及びジオキサソランである。

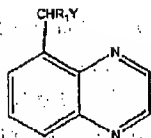
【0029】第三の実施態様では、本発明は、有機溶媒中の式(II)を有する化合物を相間移動触媒の存在下で部分Yを含む水溶性の求核試薬N<sup>1</sup>の水性溶液と接触させることからなる式(I)を有する化合物の製造方法に関する。

【化24】



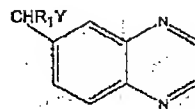
【0030】この第三の実施態様では、式(I)を有する化合物は、

【化25】



であってもよいし、又は

【化26】



であってもよい。X、R<sub>1</sub>及び水溶性求核試薬の定義は、上記定義された通りである。

【0031】本発明に使用しうる有機溶媒は、相間移動触媒の働きにより水溶性求核試薬及び5-又は6-ハロメチルキノキサリンを溶解することができ、これにより、複素環式化合物のベンジル位に付いたハロゲン基の選択的な置換が可能となるいずれかの有機溶媒であることができる。非限定的な例としての有機溶媒は、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン、α, α, α-トリクロロトルエン、フルオロベンゼン、ジフルオロベンゼン、トリフルオロベンゼン及びα, α, α-トリフルオロトルエンからなる群から選択することができる。好ましい有機溶媒は、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、フルオロベンゼン及びジフルオロベンゼンからなる群から選ぶことができる。より好ましい有機溶媒は、クロロベンゼン及びジクロロベンゼンである。最も好ましい有機溶媒は、クロロベンゼンである。

【0032】本発明に使用しうる相間移動触媒は、水溶性求核試薬及び5-又は6-ハロメチルキノキサリンを有機相に溶解し、これにより複素環式化合物のベンジル位に付いたハロゲン基の選択的な置換が可能となるいずれかの相間移動触媒であることができる。相間移動触媒は、通常、水相及び有機相の両方に可溶な有機塩（例えばテトラアルキルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、など）である。非限定的な例としての相間移動触媒は、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド、テトラアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルスルホニウム塩及びセチルトリメチルアンモニウム塩からなる群から選ぶことができる。

【0033】5-及び6-ハロメチルキノキサリン及び求核試薬は、おそらくそれぞれ約1:1〜約1:100、そして好ましくは約1:10〜約1:30の範囲の相対的な量で反応することができる。5-及び6-ハロメチルキノキサリン及び求核試薬は、おそらく約25°C〜約150°C、好ましくは約25°C〜約100°Cの範囲の温度、そして周囲圧力〜約1.00psigの範囲の圧力、好ましくは周囲圧力で反応することができる。

【0034】本発明を、さらに説明のため記載した以下の実施例によって説明するが、しかし本発明の化合物及び組成物の製造を限定するものではない。

【0035】実施例

OTD（オルトトルエンジアミン）からのメチルキノキサリンの合成

2M酢酸500cc中に溶解されたオルトトルエンジア



ミン122g (1.0モル)の溶液に、4M酢酸ナトリウム溶液250ccを攪拌しながら加えた。混合物を60℃に加熱し、予め60℃に加熱した水1500cc中のナトリウムグリオキサールビスルファイト298.4g

(1.05モル)の溶液中に速やかに注いだ。得られた黒ずんだ溶液を1時間攪拌してから温度が10℃未満に下がるまで氷浴中で冷却した。次に水酸化ナトリウムペレット120gで溶液を中和した。水酸化ナトリウムが溶解した後、炭酸カリウム500gを加えた。アルカリを添加している間に、溶液は赤色に変わり、黒色油状物が分離した。ペンタン又はヘキサンを用いた抽出によってほとんどの油性アミンを除去し、合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして真空乾燥して褐色の油状物を得、これを蒸留してメチルキノキサリン(92g)を透明な淡黄色から無色の液体として得た(収率80%)。

#### 【0036】実施例2

6-ブロモメチルキノキサリンのクロロベンゼン溶液の製造

50mlのフラスコ中で、6-メチルキノキサリン

(1.25g、8.68ミリモル)を、クロロベンゼン31g中のN-ブロモスクシンイミド(2.32g、13.0ミリモル)及び過酸化ベンゾイル(0.15g、0.62ミリモル)と共に溶解した。溶液を85℃で2.0時間加熱攪拌すると、赤味がかった溶液が得られた。モル濃度は、以下の表に示した：

【表1】

溶媒	[6QX]	[NBS]	[BP]
C1Ph	0.31	0.46	$2.2 \times 10^{-2}$

溶媒	[6QX]	[NBS]	[BP]	[NBS]/[6QX]	[6QX]/[BP]
1,2-DCE	0.31	0.46	0.022	1.5	14

生成物	総反応時間=150分	
	%選択性	%転化率
1	93.4	85.0
2	1.6	1.5
3	5.0	4.6

【0041】溶液をフリーザー中で一夜冷やし、固形残留物を濾過により分離した。固形物をペンタンで洗浄し、洗浄液を液体画分と合わせた。次に、透明な赤味がかった溶液を真空乾燥してオレンジ色の固形物を得、それを6-ヒドロキシメチルキノキサリンの製造に用いた。

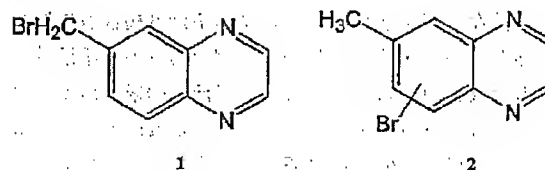
#### 【0042】実施例4

6-ブロモメチルキノキサリンのクロロベンゼン溶液を水酸化ナトリウムの水性溶液と共に還流

実施例2で製造したクロロベンゼン中の6-ブロモメチルキノキサリンの溶液の試料(3.90gの溶液)を

【0037】GC-MSにより赤味がかった溶液を分析したところ、ほとんど化合物1が形成されていたことがわかったが、化合物2(環ブロム化)は、検出されなかった。

【表2】



生成物	反応時間=120分	
	%選択性	%転化率
1	97.0	95.0
不明	3.0	2.5

【0038】6-ブロモメチルキノキサリンの淡い赤味がかった溶液を用いて以下の実施例に示すように6-ヒドロキシメチルキノキサリンを製造した。

#### 【0039】実施例3

6-ブロモメチルキノキサリンの固体試料の製造  
100mlのフラスコ中で、6-メチルキノキサリン(2.5g、17.4ミリモル)を、7.0gの1,2-ジクロロエタン中のN-ブロモスクシンイミド(4.63g、19ミリモル)及び過酸化ベンゾイル(0.3g、1.24ミリモル)と共に溶解した。溶液を150分間還流し、そして分析した。反応体の濃度及びそれらのモル比のいくつかを以下に示した。

#### 【0040】

【表3】

溶媒	[6QX]	[NBS]	[BP]	[NBS]/[6QX]	[6QX]/[BP]
1,2-DCE	0.31	0.46	0.022	1.5	14

生成物	総反応時間=150分	
	%選択性	%転化率
1	93.4	85.0
2	1.6	1.5
3	5.0	4.6

1.9M水性水酸化ナトリウム4mlと混合し、二相の液体を30分間還流した。クロロベンゼン相を、ガスクロマトグラフィ及び質量分析によって分析した。ほとんどの6-ブロモメチルキノキサリンは、未反応のまま残った。有機相を注意深くGC-MS分析したところ、微量の6-ヒドロキシメチルキノキサリンが存在することがわかった。塩基が存在することでブロモ化合物と反応して6-ヒドロキシメチルキノキサリンが得られると予想されたが、二相混合物(水/クロロベンゼン)の還流は試薬を混合するには不適當であり、微量の所望の生成物しか得られなかった。

【0043】実施例4では、6-ブロモメチルキノキサリンのクロロベンゼン溶液と水性水酸化アルカリ溶液との混合は、有機相中の塩基の分配係数が適当でないため有効な方法でないことがわかった。

#### 【0044】実施例5

6-ブロモメチルキノキサリンのクロロベンゼン溶液を相間移動触媒の存在下で水酸化ナトリウムの水性溶液と共に還流

50mlのフラスコ中で、実施例2で製造したクロロベンゼン中の6-ブロモメチルキノキサリンの溶液(2.4.1gの溶液)と水酸化ナトリウム1.7gを水4mlに溶解して調製した水酸化ナトリウムの水性溶液とを混合した。相間移動触媒(テトラメチルアンモニウムクロライド)を二相液体混合物(0.1g)に加え、続いて穏やかに還流した。赤味がかかったクロロベンゼン溶液は、加熱すると暗褐色になった。30分間還流した後、反応を停止し、水相を4Mの硫酸溶液で中和した。クロロベンゼン相(赤味がかかった色)を分離して無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。

【0045】クロロベンゼン相をGC-MS分析したところ、6-ブロモメチルキノキサリンは存在せず、6-ヒドロキシメチルキノキサリンが存在することがわかった。クロロベンゼン溶液を真空中で蒸発させ、固形残留物をペンタンで洗浄し、いっくらか残っている有機不純物を除去した。褐色の固形残留物(〜0.5g、収率52%)をGCMSによって分析したところ、ほとんど6-ヒドロキシメチルキノキサリン(純度80%)であることがわかった。実施例5は、相間移動触媒の存在下で、反応が許容する速度で進行できることを示している。

#### 【0046】実施例6

水性水酸化ナトリウム中の6-ブロモメチルキノキサリン懸濁液の還流

実施例3で得られたオレンジ色固形物を50mlの水酸化カリウム(1.42M)と混合した。加熱マントルを用いて反応混合物を20分間還流に加熱し、そして分析した。水性懸濁液は、塩化メチレン250ml(5回、各50ml)で抽出し、抽出物を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空乾燥して80%の6-ヒドロキシメチルキノキサリンからなる褐色がかかった固形物1.5g(収率65%)を得た。

【0047】加熱すると6-ブロモメチルキノキサリンが溶解する。そしてアルカリと接触して有機相を得るには、強く攪拌する必要がある。加熱した時に、有機相は、特にフラスコが加熱マントルと接触していた部分がゆっくりと褐色に変わった。実施例6は、加熱中に化合物がいくらか分解するのでより穏やかな加熱源を用いてもよいことを示している。

#### 【0048】実施例7

固体6-ブロモメチルキノキサリンと水性塩基との直接反応

6-ブロモメチルキノキサリン(1.0g)の試料を50mlフラスコ中に置き、KOH溶液14.0g(20gの水に4gのKOHペレットを溶解することによって調製した)を加えた。黄色がかかった懸濁液を水浴中で80℃に加熱し、その温度で約30分間維持した。次に、水性溶液を希釈した硫酸水溶液で中和し、有機生成物は150mlのクロロホルムで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空乾燥して濃い黄色固形物(1.0g)を得、これをペンタンとエーテルで洗浄し、主に、6-ヒドロキシメチルキノキサリンからなる黄色固形物0.6g(収率〜80%)を得た。

【0049】実施例7は、80℃の水浴を加熱源として用いた時は、有機相は、完全に褐色にはならず、濃い黄色になったことを示している。相間移動触媒の添加により、6-ブロモメチルキノキサリンの熱分解から生じる褐色の生成物(タール)の形成が最小限に抑えられる。したがって、加熱を最小限にすることと6-ブロモメチルキノキサリン及び塩基の両方の溶液に好ましい溶媒を見出すことが、そのブロモ化合物から6-ヒドロキシメチルキノキサリンを製造する最も適当な方法と考えられる。

#### 【0050】実施例8

6-ブロモメチルキノキサリン及びベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキッドからの6-ヒドロキシメチルキノキサリンの合成

50mlのフラスコ中で、6-メチルキノキサリン(1.25g、8.68ミリモル)をクロロベンゼン31g中のN-ブロモスクシンイミド(2.32g、13.0ミリモル)及び過酸化ベンゾイル(0.15g、0.62ミリモル)と共に溶解した。溶液を85℃で2.0時間加熱しながら攪拌すると赤味がかかった溶液が得られた。溶液を室温に冷まし、スクシンイミドの沈殿を促進するためペンタン一容量を加えた。固形物を濾過し(1.6g)、ペンタンで洗浄し、そして抽出物をクロロベンゼン溶液と合わせた。次に、この溶液を真空乾燥して主に6-ブロモメチルキノキサリンからなる黄色固形物を得た(1.92g)。この固形物を38gのTHF中に溶解し、市販のベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキッドの40%水溶液4.24gと混合した。反応経過中に試料を分析したところ、6-ブロモメチルキノキサリンがヒドロキシ誘導体に転化が進行していることがわかった。反応物が完了するまで淡黄色溶液を室温で一晩攪拌したところ、他の副生物はGCMS分析によって検出されなかった。アルカリ性溶液を希硫酸(1M)で中和し、炭酸水素ナトリウムでpHを調節した。溶液を真空乾燥して黄色残留物(2.5g)を得、これを塩化メチレンに溶解し、水で抽出して有機塩を除去した。塩化メチレン溶液を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶液を蒸発し、主に6-ヒドロキシメチルキノキサリンからなる淡黄

色固形物を得た(1.15 g、収率~83%)。

【0051】実施例8は、相間移動試薬の使用により、相の混和性を良くするための加熱を必要としないので、6-ブロモメチルキノキサリンの分解が最小限に抑えられた(ターナルなし)ことを示している。

【0052】実施例9

6-ヒドロキシメチルキノキサリンの分析データ

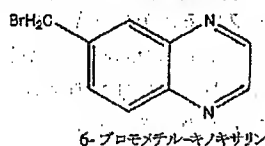
実施例6で得られた褐色がかつた固形物の試料を蒸留により更に精製した。生成物を白色の固形物として単離し、それは以下の分析データを示した:

MS (70 eV): 160 (M<sup>+</sup>); 143 (M<sup>+</sup>-OH); 131 (M<sup>+</sup>-OH-G);  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.85 (s, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.2 (br, 1H, -OH), 7.65 (d, 1H, C-H 芳香族), 7.90 (d, 1H, C-H 芳香族), 7.95 (s, 1H, C-H 芳香族), 8.65 (s, 2H, C-H 芳香族)。

【0053】実施例10

6-n-ブチルアミノメチルキノキサリンの合成

50mLのフラスコ中で、6-メチルキノキサリン(1.25g、8.68ミリモル)を、クロロベンゼン31g中のN-ブプロモスクシンイミド(2.32g、13.0ミリモル)及び過酸化ベンゾイル(0.15g、0.62ミリモル)と共に溶解した。溶液を85℃で2.0時間加熱しながら攪拌すると赤味がかった溶液が得られ

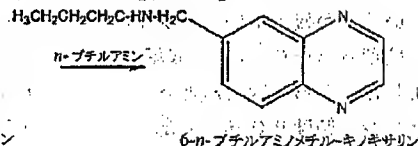


た。溶液を室温に冷まし、スクシンイミドの除去を容易にするためペンタン容量を加えた。沈殿をペンタンで洗浄し、抽出物をクロロベンゼン溶液と合わせた。黄色溶液は、真空乾燥して主に6-ブロモメチルキノキサリンからなる黄色残留物を得た。黄色固形物を19.0gのn-ブチルアミンに溶解し、黄色溶液を得、これを室温で~5分間攪拌した。試料の分析により、6-ブロモメチルキノキサリンが消費されて、深黄色油状物として6-n-ブチルアミノメチルキノキサリンのみ得られたことがわかった(1.71g、全収率で92%)。MS (70 eV): 215 (M<sup>+</sup>); 172 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 143 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)。

【0054】実施例10では、有機溶媒可溶性のいくつかの求核試薬(例えば、アルギルアミン)は、化合物が有機相に完全に可溶性であるため6-ブロモメチルキノキサリンと容易に反応することができることがわかる。実施例10は、6-ブロモメチルキノキサリンは、室温で、数分でn-ブチルアミンで完全に反応して6-n-ブチルアミノメチルキノキサリンが得られることを示している。この実施例では、n-ブチルアミンは、求核試薬と溶媒の両方として作用した。

【0055】

【化27】



6. Venet等、米国特許第5,028,606号(1991)。

【0058】7. (a) R. Granger, S. Deadwyler, M. Davis, B. Moskovitz, M. Kessler, G. Rogers, G. Lynch, Synapse, 22, 第332-337頁, 1996. (b) G. Lynch, M. Kessler, G. Rogers, J. Ambross-Ingerson, R. Granger, R. S. Schiehr, International Clinical Psychopharmacology, 11, 第13-19頁, 1996.

8. 2,3-ピラジンジカルボン酸 "Organic Synthesis" Coll. 第4巻 第824-827頁, J. Wiley & Sons, Inc. N.Y., 1963. 9. D. F. Gavin, 米国特許第3,960,963号(1976)。

【0059】本発明の多くの実施態様を説明してきたが、基本的な構成を変えて本発明の精神と範囲から逸脱することなく本発明を利用した別の実施態様を提示することができることは明白である。全てのこのような改良及び変更は、一例として記載された特定の実施態様よりも添付の特許請求の範囲に定義された本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0056】本出願の全体を通して種々の刊行物を参照した。これらの刊行物の内容は、現状技術をより十分に記載するため参照により本明細書に組み込まれている。

1. a) G. W. H. Cheeseman in "Advances in Heterocyclic Chemistry" by A. R. Katritzky Academic Press. 第2巻、第203-221頁, 1963. b) G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk 367-419 in "Advances in Heterocyclic Chemistry" by A. R. Katritzky Academic Press. 第22巻、第203-221頁, 1978. c) J. C. Cavagnol, F. Y. Wiselogle, J. Am. Chem. Soc., 69, 795, 1947.

【0057】2. O. Gawron, P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 67, 514, 1945.

3. R. Mizzoni, P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 67, 1652, 1945.

4. O. Gawron, A. Rampal, P. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 94, 5396, 1972.

5. R. C. DeSelms, R. J. Greaves, W. R. Schleigh, J. Heterocyclic Chem., 11, 595, 1974.

フロントページの続き

(72) 発明者 フワーン・ヘスース・ブルデニウク  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州18062.  
マキュンジー、バーリードライブ2664

Fターム(参考) 4H039 GA60 CD20 GE20